

Universitetet i Oslo
Det medisinske fakultetet
Profesjonsstudiet i medisin
Prosjektoppgave

Streng blodglukosekontroll hos barneintensivpasienter - et litteraturstudium og en undersøkelse av blodglukosenivåene ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalets barneintensivenhet

Tight blood glucose control in pediatric intensive care patients – a literature study and an investigation of the blood glucose levels at the pediatric intensive care unit at Oslo University Hospital, Rikshospitalet

stud.med Benjamin Samsing

Veilder:
Gunnar Bentsen, PhD
Spesialist i anesthesiologi

Innhold

| | |
|---------------------------|----|
| 1. Abstract..... | 3 |
| 2. Sammendrag | 4 |
| 3. Innledning | 5 |
| 4. Litteraturstudium..... | 7 |
| 4.1. Metoder..... | 7 |
| 4.2. Resultater | 8 |
| 4.3. Diskusjon | 10 |
| 5. Prevalensstudium | 12 |
| 5.1. Metoder..... | 12 |
| 5.2. Resultater | 14 |
| 5.3. Diskusjon | 20 |
| 6. Litteratur | 22 |

1. Abstract

TITLE: Tight blood glucose control in pediatric intensive care patients – a literature study and an investigation of the blood glucose levels at the pediatric intensive care unit at Oslo University Hospital, Rikshospitalet.

BACKGROUND: Studies show that intensive care patients often develop hyperglycemia. Hyperglycemia correlates with a poor clinical outcome. Randomized controlled trials with tight blood glucose control performed on adults show various results. The author has investigated the extent to which there is scientific evidence that tight blood glucose control in pediatric intensive care patients improve clinical outcome. The blood glucose values at Oslo University Hospital, Rikshospitalet has also been investigated.

METHODES: To evaluate the scientific evidence a literature study was performed. A prevalence study was performed to investigate the prevalence of hypo- and hyperglycemia in the chosen pediatric intensive care unit, and compare the blood glucose values in different groups of patients.

FINDINGS: Only one randomized controlled study with tight blood glucose control in pediatric intensive care patients was found in the search for literature. This study showed reduced morbidity and mortality, but it was performed on a less general population in a single centre. The prevalence study showed that 94.1 % of the patients had at least one hyperglycemic value (>5.6 mmol/L) and 62.5 % of the measured values were hyperglycemic. 8.9 % of the patients had at least one hypoglycemic value (<1.7 mmol/L) and 0.6 % of the measured values were hypoglycemic. The blood glucose values were significant higher in the group of patient that received insulin, in the group of patients that received steroids and in the group of patients that died.

CONCLUSIONS: There is not sufficient scientific evidence to conclude whether tight blood glucose control in pediatric intensive care patients improve clinical outcome or not. The pediatric intensive care patients in Oslo University Hospital, Rikshospitalet often develop moderate hyperglycemia.

2. Sammendrag

TITTEL: Streng blodglukosekontroll hos barneintensivpasienter - et litteraturstudium og en undersøkelse av blodglukosenivåene ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalets barneintensivenhet

BAKGRUNN: Studier viser at intensivpasienter ofte utvikler hyperglykemi, og at dette korrelerer med et dårlig klinisk resultat. Randomiserte kontrollerte studier med streng blodglukosekontroll utført på voksne viser motstridende resultater. Forfatteren har undersøkt i hvilken grad det foreligger vitenskapelig evidens for at streng blodglukosekontroll hos barneintensivpasienter bedrer klinisk resultat. Blodglukosenivåene til barneintensivpasientene på Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet har også blitt undersøkt.

METODER: For å vurdere den vitenskaplige evidensen for streng blodglukosekontroll ble det gjort et litteraturstudium. Det ble utført et prevalensstudium for å undersøke forekomsten av hypo- og hyperglykemi ved den valgte barneintensivenhet, samt sammenlikne blodglukoseverdiene i ulike grupper av pasienter.

FUNN: I litteratursøket ble det kun funnet én randomisert kontrollert studie med streng blodglukosekontroll hos barneintensivpasienter. Denne studien viser redusert morbiditet og mortalitet, men er utført på en lite generell pasientpopulasjon på ett senter. Prevalensstudien viser at 94,1 % av pasienter hadde minst én hyperglykemisk måling ($>5,6$ mmol/L), og at 62,5 % av målingene var hyperglykemiske. 8,9 % av pasienter hadde minst én hypoglykemisk måling ($<1,7$ mmol/L), og 0,6 % av målingene var hypoglykemiske. Blodglukoseverdiene var signifikant høyere i gruppen av pasienter som ble behandlet med insulin, gruppen av pasienter som ble behandlet med steroider og gruppen av pasienter som døde.

KONKLUSJON: Det foreligger ikke tilstrekkelig vitenskaplig evidens for å si noe sikkert om hvorvidt streng blodglukosekontroll hos barneintensivpasienter bedrer klinisk resultat. Barneintensivpasientene på Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet utvikler ofte moderat hyperglykemi.

3. Innledning

Hyperglykemi, såkalt stresshyperglykemi eller stressdiabetes, er vanlig blant pasienter som behandles på intensivavdelinger. Dette gjelder også pasienter som tidligere har hatt en normal glukosehemostase (1). Den viktigste årsaken ser ut til å være økt utskillelse av motregulerende hormoner (glukagon, veksthormon, katekolaminer og glukokortikoider) og cytokiner (2). En stor andel av kritisk syke pasienter har insulinresistens (3).

Tradisjonelt har hyperglykemi hos intensivpasienter blitt viet lite oppmerksomhet, og det har gjerne vært en høy terskel for å behandle med insulin. (4) Hyperglykemi hos kritisk syke pasienter som ikke har hatt diabetes mellitus har blitt sett på som adaptiv respons, en nyttig mekanisme for å i stressituasjoner sikre glukosetilgangen til hjernen og andre essensielle celler. Tanken var at regulering av blodglukosenivået ikke ville påvirke det kliniske resultatet (5).

En retrospektiv kohortstudie med 1826 medisinske og kirurgiske intensivpasienter viste at det var høyere dødelighet blant hyperglykemiske pasienter enn blant normoglykemiske pasienter (6). En annen retrospektiv kohortstudiet, utført på 1003 pasienter som ble innlagt på intensivavdeling etter traume, viste lengre sykehusopphold, høyere innsidens av sykehusinfeksjoner og høyere dødelighet blant pasienter som var hyperglykemiske ved innleggelse på intensivavdelingen (7). Spørsmålet reiser seg da om hyperglykemi kun er et uttrykk for sykdommens alvorlighetsgrad, altså at det er de sykeste som dør, eller om det kliniske resultatet kan påvirkes ved å behandle hyperglykemien.

I 2000-2001 gjorde Van den Berghe og medarbeidere et randomisert kontrollert forsøk for å avgjøre hvorvidt normalisering av blodglukosenivået med intensiv insulinterapi ville gi nedsatt morbiditet og mortalitet blant kritisk syke pasienter. Studien omfattet voksne, mekanisk ventilerte pasienter som ble innlagt på en intensivenhet beregnet for primært kirurgiske pasienter. Forsøket viste redusert morbiditet og mortalitet blant pasientene som mottok intensiv insulinterapi for å holde blodglukosenivået i området 3,9-6,1 mmol/L, sammenliknet med pasientene (kontrollene) som kun fikk insulin når glukosenivået oversteg 11,9 mmol/L (8). I 2002-2005 gjorde Van den Berghe en ny studie med samme protokoll på medisinske intensivpasienter. Denne studien viste redusert morbiditet blant pasientene som fikk intensiv insulinterapi. Men redusert mortalitet ble bare observert i en subgruppe med pasienter som mottok intensivbehandling lengre enn 3 dager (9).

Andre studier har gitt resultater som står i konflikt med resultatene fra Van den Berghe og medarbeideres studier. En randomisert kontrollert studie publisert i 2008, basert på medisinske og kirurgiske intensivpasienter, konkluderte med at intensiv insulinterapi ikke var assosiert med bedre overlevelse. Studien viste en assosiasjon mellom intensiv insulinterapi og økt forekomst av hypoglykemi (10). En metaanalyse fra 2008 basert på 29 randomiserte kontrollerte studier med totalt 8432 pasienter konkluderte med at streng blodglukosekontroll ikke er assosiert med signifikant redusert dødelighet, men at det er assosiert med økt risiko for hypoglykemi (11). "The Glucontrol trial", et multisenter randomisert kontrollert forsøk med både medisinske og kirurgiske pasienter, ble stanset tidlig fordi intensiv insulinterapi viste seg å signifikant øke hypoglykemiraten (12).

På bakgrunn av uklarheten om hva som er det optimale behandlingsmåte ved eventuell insulinterapi hos intensivpasienter ble NICE-SUGAR-studien igangsatt. Studien ble publisert i 2009. Dette var et internasjonalt multisenter randomisert kontrollert forsøk som testet en hypotese om at intensiv, eller streng, blodglukosekontroll reduserer dødeligheten ved 90 dager. I den ene gruppen var målet å holde blodglukosenivået mellom 4,5 og 6,0 mmol/L (intensiv blodglukosekontroll), men i den andre gruppen var målet å holde blodglukosenivået under 10 mmol/L (konvensjonell blodglukosekontroll). Studien viste redusert dødelighet i gruppen som var under konvensjonell blodsukkerkontroll (<10 mmol/L), sammenliknet med gruppen som var under intensiv blodglukosekontroll (4,5 – 6,0 mmol/L) (13).

Det synes å være klart at hyperglykemi er relatert til dårligere klinisk resultat hos kritisk syke pasienter. På bakgrunn av motstridene resultater av kliniske studier er det derimot uenighet om hva som er det optimale område å holde blodglukoseverdiene innenfor.

Hyperglykemi er også vanlig blant pediatrike intensivpasienter. Dette illustreres av en prospektiv kohortstudie som ble utført på alle barneintensivenheter i Australia og New Zealand. Barn som ble mekanisk ventilert >12 timer, med noen unntak, ble inkludert i studien. Blodglukoseverdier ble samlet i opp til 14 dager. Over 50 % av målingene var høyere enn 6,1 mmol/L, og 89 % av pasientene i studien hadde minst en måling over 6,1 mmol/L (14). Denne studien viste også at hyperglykemi opptrer tidlig og er uavhengig assosiert med organsvikt og død, men tidlig hyperglykemi predikerte ikke forverring eller senere utvikling av organsvikt. En annen retrospektiv kohortstudie, med 942 barneintensivpasienter, viste at hyperglykemi er korrelert med høyere dødelighet på sykehus og lengre opphold. Denne studien viste også høy prevalens av hyperglykemi (15).

På dette kunnskapsgrunnlaget er det naturlig å undersøke om en strengere blodglukosekontroll (mer intensiv insulinbehandling) av barneintensivpasienter er riktig. Randomiserte kontrollerte forsøk er nødvendig for å kunne gi svar på om dette bedrer det kliniske resultatet.

Denne prosjektoppgaven handler om streng blodglukosekontroll hos barneintensivpasienter, og består av to deler. Den første delen er et litteraturstudium for å se om det foreligger noen studier med streng blodglukosekontroll hos barneintensivpasienter, og hva disse eventuelt viser. Den andre delen er et prevalensstudium for å undersøke prevalensen av hypo- og hyperglykemi ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalets barneintensiv enhet.

4. Litteraturstudium

4.1. Metoder

I oppgavens første del ble det utført et litteraturstudium for å undersøke om det foreligger randomiserte kontrollerte studier med streng blodglukosekontroll (eller intensiv insulinterapi) hos barneintensivpasienter.

Litteratursøket ble foretatt i databasen Medline, ved hjelp av søkemotoren Pubmed^{*}. Søket ble utført 01.09.09. Følgende søkestreng ble benyttet: "Intensive care glucose". Søket ble avgrenset til å omfatte randomiserte kontrollerte studier og aldersgruppen 0-18 år.

^{*} Internettadresse: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

4.2. Resultater

Litteratursøket i Medline gav 63 treff. Etter en gjennomgang av treffene ble det funnet kun ett randomisert kontrollert forsøk med intensiv insulinterapi hos barn (16). I tillegg ble det funnet to studier med insulinterapi for å oppnå normoglykemi hos nyfødte med lav fødselsvekt (17, 18). Siden de to sistnevnte studier ikke omhandler barneintensivpasienter i alle aldre, men kun nyfødte som mottar intensivbehandling grunnet lav fødselsvekt, er de ikke tatt med i litteraturstudien. Litteratursøket resulterte derfor i at kun én studie ble inkludert i grunnlaget for litteraturstudien.

Den inkluderte studien ble utført i perioden 2004-2007 av Vlasselaers og medarbeidere. Hensikten med denne studien var å se hvilken effekt insulinbehandling for å oppnå aldersjustert normoglykemi har på klinisk resultat.

Studien inkluderte 700 kritisk syke pasienter som ble innlagt på barneintensivsenheten på universitetssykehuset i Leuven, Belgia. 317 var spedbarn (< 1 år) og 383 var større barn (>1 år). Ved hjelp av blindede konvolutter ble pasientene randomisert til en intervensjonsgruppe og en kontrollgruppe. I intervensjonsgruppen ble insulininfusjoner benyttet for å holde blodglukosenivået mellom 2,8 – 4,4 mmol/L hos spedbarn og 3,9-5,6 mmol/L hos eldre barn (intensiv insulinterapi). I kontrollgruppen ble insulininfusjoner kun benyttet for å hindre at blodglukosenivå skulle overstige 11,9 mmol/L (mer konvensjonell insulinterapi). Pasientene og laboratoriepersonellet var blindet, men ikke behandlerne.

Morbiditet ble valg som det primære endepunktet for studien. Varigheten av oppholdet på barneintensivsenheten og inflammasjonsmarkøren C-reaktivt protein (CRP) ble benyttet som mål på morbiditet. Varighet av mekanisk ventilering og annen vital organstøtte, biokjemiske markører for organsvikt og antall pasienter med sekundære infeksjoner ble valgt som sekundære endepunkter. Følgende sikkerhetsendepunkter ble valgt: Dødelighet på intensivavdelingen, hypoglykemiske episoder, tid for normalisering av blodglukosen og høyeste blodglukosekonsentrasjon de 4 første timene etter en hypoglykemisk episode.

I tilknytning til det primære endepunktet morbiditet gav studien følgende funn:

- a) Varigheten av oppholdet var kortest i intervensjonsgruppen med et gjennomsnitt på 5,51 dager, mot 6,15 dager i kontrollgruppen ($p=0,017$).
- b) Antall pasienter med forlenget opphold (> median i kontrollgruppen) på barneintensivavdelingen var 38 % i intervensjonsgruppen, mot 47 % i kontrollgruppen ($p=0,013$).
- c) På dag 5 var gjennomsnittlig CRP sammenliknet med utgangspunktet -9,75 mg/L i intervensjonsgruppen, mot 8,97 mg/L i kontrollgruppen ($p=0,007$).

Når det gjelder de sekundære endepunktene ble det gjort følgende funn:

- a) Antall pasienter med sekundære infeksjoner var 29,2 % i intervensjonsgruppen, mot 36,8 % i kontrollgruppen ($p=0,034$).
- b) Det var ikke signifikant forskjell på varigheten av mekanisk ventilering i de to gruppene.
- c) Intensiv insulinterapi reduserte forlenget bruk av hemodynamisk støtte fra 41 % til 31 % ($p=0,004$).
- d) Serumkonsentrasjon av troponin, HFABP ('heart fatty acid binding protein') og laktat gikk ned med intervensjonen. Kliniske indikatorer på lever- og nyrefunksjon ble ikke signifikant affisert.

I forhold til de oppsatte sikkerhetsendepunkter gav studien følgende funn:

- a) 2,6 % av pasientene døde i intervensjonsgruppen, mot 5,7 % i kontrollgruppen ($p=0,038$).
- b) I intervensjonsgruppen var det én av de døde pasientene som ble registrert med en nevrologisk dødsårsak, mot åtte i kontrollgruppen.
- c) Hypoglykemi definert som blodglukosekonsentrasjon $\leq 2,2$ mmol/L fant sted blant 25 % av pasientene i intervensjonsgruppen, mot 1 % i kontrollgruppen ($p<0,0001$). Hypoglykemi definert som $\leq 1,7$ mmol/L fant sted blant 5 % av pasientene i intervensjonsgruppen, mot 1 % i kontrollgruppen ($p=0,001$).

- d) Mulige symptomer på hyperglykemi ble observert hos bare tre pasienter.
- e) Hypoglykemi ble normalisert innen én time etter registrering hos 89 % av pasientene. Etter to timer var 97 % av tilfellene normalisert.
- f) Den høyeste blodglukosekonsentrasjonen de fire første timene etter en hypoglykemisk episode var 6,2 mmol/L i intervensjonsgruppen, mot 8,0 mmol i kontrollgruppen ($p=0,097$).

I tillegg ble det gjort følgende funn:

- a) Tre fjerdedeler av pasientene var blitt innlagt på barneintensivenheten etter hjertekirurgi for medfødte hjertefeil.
- b) Næringsinntaket var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene.
- c) I intervensjonsgruppen ble 99 % av pasientene behandlet med insulin, mot 46 % i kontrollgruppen.
- d) Blant de nyfødte var gjennomsnittlig blodglukosekonsentrasjon om morgenen 4,8 mmol/L i intervensjonsgruppen, mot 6,4 mmol/L i kontrollgruppen ($p<0,0001$). Blant de eldre barna var gjennomsnittlig blodglukosekonsentrasjon 5,3 mmol/L i intervensjonsgruppen, mot 8,2 mmol/L i kontrollgruppen ($p<0,0001$).
- e) Pasienter som utviklet hypoglykemi hadde en høyere risiko for død enn pasienter som ikke utviklet hypoglykemi, men denne assosiasjonen var ikke signifikant.

4.3. Diskusjon

Det ser ut til at Vlasselaers og medarbeideres studie (16), publisert i 2009, er den eneste randomiserte kontrollerte studien som er foretatt med streng blodglukosekontroll (eller intensiv insulinterapi) hos barneintensivpasienter i alle aldre. Det foreligger derfor et sterkt begrenset litteraturgrunnlag for å si noe om hvorvidt streng blodglukosekontroll reduserer morbiditet og mortalitet hos barneintensivpasienter.

I Vlasselaers studium ble varighet av oppholdet på barneintensivenheten og inflammasjon (med CRP som markør) valgt som de primære endepunktene. Resultatene viser at varigheten av oppholdet var signifikant kortere i intervensjonsgruppen (intensiv insulinterapi) enn i kontrollgruppen (konvensjonell insulinterapi). På dag 5 var den gjennomsnittlige forandring av CRP fra utgangspunktet signifikant større i positiv retning (lavere CRP) i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Med de primære endepunkter som er valgt viser derfor studien at streng blodglukosekontroll, der målet er alderjustert normal fastende konsentrasjon, gir forbedret morbiditet. Studien viser også at konsentrasjonen av troponin, HFABP og laktat gikk ned med intervensjonen, og at antall pasienter med sekundære infeksjoner i intervensjonsgruppen var signifikant færre enn i kontrollgruppen. Dette kan også ses på mål for forbedret morbiditet.

Det var signifikant flere som døde i kontrollgruppen, enn i intervensjonsgruppen. Studien indikerer derfor at streng blodglukosekontroll også gir lavere mortalitet.

I studien blir det funnet forbedret morbiditet og nedsatt mortalitet i intervensjonsgruppen til tross for en betydelig forøket risiko for hypoglykemi. Både lettere (blodglukose $\leq 2,2$ mmol/L) og mer alvorlig (blodglukose $\leq 1,7$ mmol/L) hypoglykemi fant sted blant signifikant flere pasienter i intervensjonsgruppen, enn i kontrollgruppen. Risikoen for hyperglykemi (definert som blodglukose $\geq 2,2$ mmol/L) er høyere i denne studien enn i tilsvarende studier utført på voksne pasienter. Van den Berghe og medarbeideres studium fra 2001 på kirurgiske voksne intensivpasienter (8) viste hypoglykemi hos 5 % av pasientene, mens den samme gruppens studium fra 2006 på medisinske voksne intensivpasienter (9) viste hypoglykemi hos 18 % av pasientene. Dette kan forklares ut i fra at normalområdene for barn ligger lavere enn hos voksne, slik at det er kortere vei fra normale verdier til hypoglykemi (16).

Et sentralt spørsmål er hvorvidt bedret morbiditet og nedsatt mortalitet kan forsvare økt risiko for hypoglykemi. Hvor problematisk er det at streng blodglukosekontroll gir økt risiko for hypoglykemi? I studien ble mulige symptomer på hypoglykemi kun observert hos 3 pasienter, dette er en mindre andel av de totalt 20 pasientene som hadde minst én måling med mer alvorlig hypoglykemi ($\leq 1,7$ mmol/L). Den medikamentelle behandlingen mange intensivpasienter får (sedering, nevrologisk blokking) kan maskere symptomer på hypoglykemi (16). Studien viste høyere dødelighet blant pasienter som utviklet hypoglykemi, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Med økt risiko for hypoglykemi er det nærliggende å frykte et økt antall dødsfall med nevrologisk årsak, men studien viste at det var flere dødsfall med nevrologisk årsak i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen. Et preklinisk studium har vist glukosereperfusionen etter hypoglykemi, fremfor selve hypoglykemien trigger nevronal død (19). Vlasselaers og medarbeidere søkte i sin studie å forhindre hyperglykemi etter en situasjon med hypoglykemi. Studiens forfattere konkluderer med at de kortsiktige fordelene ved å forhindre hyperglykemi veier tyngre enn den kortsiktige risikoen for hypoglykemi. Dette er ingen urimelig konklusjon på bakgrunn av denne studiens resultater.

Vlasselaers og medarbeidere trekker selv frem noen begrensninger ved sin studie. Studiet var ikke blindet. Den ble utført ved kun et senter, der tre fjerdedeler av pasientene som ble henvist til barneintensivenheten hadde gjennomgått hjertekirurgi. Resultatene kan derfor ikke generaliseres. Sykepleierteamets spesielle ekspertise med streng blodglukosekontroll kan ha vært essensielt. Forfatterne understreker at studien ikke må ses på som evidens for en generell implementering i klinisk praksis.

Det vil være vanskelig å på en trygg måte utføre slike studier blindet, så det vil nok alltid være en svakhet ved slike studier. Studiens største svakhet ligger nok i den veldig spesifikke populasjonen, som umuliggjør generalisering av resultatene. I en kommentar i samme utgave av Lancet som studien ble publisert trekkes det frem at forskerne på laget bak denne studien har god erfaring med protokoller for intensiv insulinterapi (20). Dette kan ha hatt betydning for resultatet.

For å komme videre i spørsmålet om streng blodglukosekontroll reduserer morbiditet og mortalitet er det ønskelig med multisenterstudier utført på en generell populasjon. Videre er det ønskelig med studier med langtidsoppfølging for å kunne si mer om langtidskonsekvensene av hypoglykemi i denne gruppen.

5. Prevalensstudium

5.1. Metoder

I oppgavens andre del ble det utført et prevalensstudium for å kartlegge prevalensen av hyperglykemi blant pasientene på barneintensivenheten ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Dette er en barneintensivenhet som mottar både kirurgiske og medisinske barneintensivpasienter. Studien er tilrådd som et kvalitetssikringsprosjekt av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

Studien omfattet pasienter som var innlagt på barneintensivenheten i et tidsrom på 6 måneder fra 15. februar til 15. august 2009. Alle pasienter med alder <16 år og som enten hadde en liggetid på barneintensivenheten over 24 timer eller døde i løpet av de første 24 timene ble inkludert i studien. Videre måtte det foreligge kurve med blodglukosemålinger. Pasienter som tilfredsstilte inklusjonskriteriene ble ført opp i en liste med pasientnummer for studien, fødselsnummer, diagnose, innleggelsestidspunkt, utskrivelsestidspunkt og en anmerking ved eventuelt dødsfall.

Fra den elektroniske kurven ble det hentet informasjon om vekt (i kg), eventuell diabetes og eventuell behandling med steroider (glukokortikoider) eller insulin. Dersom pasienten hadde fått glukokortikoider ble preparatnavnet registrert. Alder, eventuell operasjon i forbindelse med oppholdet og eventuell dialysebehandling eller ECMO-behandling ble også registrert, men benyttet ikke i resultatfremstillingen. For de første 12 timene av oppholdet ble verdiene for alle blodglukosemålingene hentet ut, middelverdi og median ble utregnet og det ble beregnet gjennomsnittlig energiinntak per time per kg. I tillegg ble det også beregnet hvor mye insulin pasienten eventuelt hadde fått. Det samme ble registrert og beregnet for inntil fem påfølgende 24-timers perioder (12-36 t, 36-60 t, 60-84 t, 84-108 t og 108 – 136 t). For å gjøre utregningene enklere ble innleggelsestidspunktet avrundet til nærmeste hele time ved beregning av gjennomsnittlig energiinntak per time. Videre ble det talt opp hvor mange blodglukosemålinger det forelå på pasienten i den perioden det ble samlet data fra. Antall målinger med verdi over 5,6, 8 og 10 mmol/L ble også talt opp, samt målinger med verdi under 2,2 og 1,7 mmol/L. Data for hver enkelt pasient ble knyttet til pasientnummer i studien og oppført på egen linje i et felles regneark.

På bakgrunn av de generelle data innhentet fra kurvene ble det regnet ut antall og andel gutter og jenter, antall og andel insulinbehandlede, antall og andel steroidbehandlede og antall og andel døde. De pasientene som kun hadde fått dexametasonpreparatet Fortecortin® ble ikke regnet som steroidbehandlede da dette preparatet gjerne bare gis som en enkeltdose.

Ut i fra datalistene ble det opptalt hvor mange målinger totalt som var under 2,2 og 1,7 mmol/L, samt over henholdsvis 5,6, 8 og 10 mmol/L. Det ble laget et histogram for å illustrere fordelingen av blodglukoseverdier. Videre ble det talt opp hvor mange pasienter som hadde minst én måling i de samme klassene.

Alle målingene i studien ble hentet ut og det ble laget deskriptiv statistikk. På samme måte ble alle målingene fra hver av tidsperiodene samlet og det ble laget deskriptiv statistikk. Det ble også laget boksplott.

Det totale antall blodglukosemålinger ble delt i to grupper. Den ene gruppen innholdt blodglukosemålinger tilhørende pasienter som hadde fått insulin, mens den andre gruppen innholdt blodglukosemålinger til pasienter som ikke hadde fått insulin. Blodglukoseverdiene ble også gruppert etter tidsrom. Det ble utført deskriptiv statistikk på begge gruppene. For å sammenlikne gruppene ble Mann-Whitneys U-test benyttet. En ikke parametrisk test ble valgt på grunn av blodglukoseverdiernes fordeling. Følgende nullhypotese ble satt opp: "Det er ingen forskjell på blodsukkerverdiene i de to gruppene". Følgende tosidig alternative hypotese ble satt opp: "Det er forskjell på blodsukkerverdiene i de to gruppene". Fra det totale antall blodglukosemålinger i hver gruppe ble det undersøkt hvor mange

av målingene som var hypoglykemiske ($<2,2$ mmol/L) og mer uttalt hyperglykemiske (>10 mmol/L). For å sammenlike andelen hypoglykemiske eller hyperglykemiske målinger i de to gruppene ble Chi-kvadrattesten benyttet. Den samme prosessen ble utført for å sammenlike pasienter som ble steroidbehandlet med pasienter som ikke ble steroidbehandlet, og pasienter som døde i løpet av oppholdet med pasienter som ikke døde.

For å se nærmere på forholdet mellom blodglukose og energiinntak ble tidsrommet 36-60 t valgt. Alle pasienter som hadde blodglukoseverdier fra dette tidsrommet ble utvalgt. Det ble så utført en lineær regresjonsanalyse for å se på forholdet mellom median blodglukose (X) og gjennomsnittlig energiinntak / kg / t (Y).

Statistikkpakken Minitab ble benyttet til det statistiske arbeidet.

5.2. Resultater

Totalt 102 pasienter tilfredstilte kriteriene for inklusjon i studien. Én av disse pasientene ble ekskludert fordi det ikke lot seg gjøre å finne tilstrekkelig informasjon om energiinntak. Studien omfatter derfor 101 pasienter. Av disse var 48 (47,5 %) gutter og 53 (52,5 %) jenter. Totalt 12 pasienter (11,9 %) ble behandlet med insulin i det aktuelle tidsrommet. Steroidpreparater ble gitt til 40 pasienter (39,6 %). Dette antallet inkluderer ikke pasienter som kun fikk Fortecortin®. Det var 11 pasienter (10,9 %) som døde i løpet av oppholdet på barneintensivenheten. Ingen av pasientene hadde diabetes. En skjematisk oversikt over disse data finnes i Tabell 1.

Studien omfatter totalt 2686 målinger av blodglukosekonsentrasjonen. 16 målinger (0,6 %) er hypoglykemiske ($<2,2$ mmol/L), 11 målinger (0,4 %) har en verdi på $<1,7$ mmol/L. 1679 målinger (62,5 %) er hyperglykemiske ($>5,6$ mmol/L), 504 målinger (18,8 %) har en verdi >8 mmol/L og 216 målinger (8 %) har en verdi >10 mmol/L. Tabell 2 gir en skjematisk oversikt over disse data. Figur 1 er et histogram som viser fordelingen av blodglukosemålingene.

9 pasienter (8,9 %) hadde minst én hypoglykemisk måling ($<2,2$ mmol/L), 4 pasienter hadde minst én måling med verdi $<1,7$ mmol/L. 95 pasienter (94,1 %) hadde minst én hyperglykemisk måling ($>5,6$ mmol/L), 69 pasienter (68,3 %) hadde minst én måling med verdi >8 mmol/L og 39 pasienter (38,6 %) hadde minst én måling med verdi >10 mmol/L. En skjematisk oversikt over disse data finnes i Tabell 3.

Middelverdien for alle målingene er 6,7 mmol/L, median er 6,1 mmol/L. Tidsrommet 0-12 t er det tidsrommet som har den høyeste middelverdien (7,5 mmol/L) og medianen (6,6 mmol/L). Tidsrommet 36 – 60 t har den laveste middelverdien (6,2 mmol/L) og medianen (5,8 mmol/L). Fullstendig deskriptiv statistikk for alle målingene, samt for målingene i de ulike tidsrommene, finnes i tabell 4. Figur 2 og 3 er to boksplott laget på bakgrunn av den deskriptive statistikken, henholdsvis med og uten uteliggere.

For de insulinbehandlede pasientene er middelverdien 7,6 mmol/L og medianen 6,6 mmol/L for alle blodglukosemålingene. For de pasientene som ikke ble behandlet med insulin i den aktuelle tidsperioden er middelverdien 6,4 mmol/L og medianen 6 mmol/L. Mann-Whitney U-test gir en p-verdi på $<0,00004$. Middelverdien for de insulinbehandlede pasientene er større enn middelverdien for de ikke-insulinbehandlede pasientene i de seks første tidsperiodene, men ikke i den siste. Medianen for de insulinbehandlede pasientene er større enn medianen for de ikke-insulinbehandlede pasientene i de fem første tidsperiodene, men ikke i de to siste. Mann-Whitney U-test gir p-verdier $<0,05$ i alle tidsrom bortsett fra tidsrommet 84 – 108 t. Tabell 5 inneholder komplett deskriptiv statistikk over alle blodglukosemålingene til pasientene som mottok insulinbehandling, komplett deskriptiv statistikk over alle blodglukosemålingene til pasientene som ikke mottok insulinbehandling og p-verdiene for alle tidsrommene. I gruppen av insulinbehandlede pasienter var 4 målinger (0,6 %) hypoglykemiske ($<2,2$ mmol/L), mens i gruppen av ikke insulinbehandlede pasienter var 12 målinger (0,6 %) hypoglykemiske. Chi-kvadrattesten gir en p-verdi på 0,93. Antallet mer uttalt hyperglykemiske målinger (>10 mmol/L) var 116 (18,0 %) i gruppen av insulinbehandlede, mens det var 105 (5,2 %) i gruppen av ikke-insulinbehandlede. Chi-kvadrattesten gir her en p-verdi på $<0,0004$.

I gruppen av pasienter som ble behandlet med steroidpreparater (Fortecortin® unntatt) er middelverdien 7,2 mmol/L og medianen 6,6 mmol/L for alle målingene. I gruppen av pasienter som ikke ble behandlet med steroidpreparater er middelverdien 6,2 mmol/L og median 5,7 mmol/L for alle målingene. Mann-Whitney U-test gir en p-verdi på $<0,00004$. Middelverdien er høyere i den steroidbehandlede gruppen for alle tidsrom, mens medianen er høyere i de seks første tidsrommene. Mann-Whitney U-test gir p-verdier på $<0,05$ i de fem første tidsperiodene, men ikke i de to siste. I Tabell 6 finnes det komplett deskriptiv statistikk over alle blodglukosemålingene til pasientene som ble behandlet med steroider, komplett deskriptiv statistikk over alle blodglukosemålingene til pasientene som ikke ble behandlet med steroider og p-verdier for alle tidsrommene. Blant pasientene som ble steroidbehandlet var 5 målinger (0,4 %) hypoglykemiske ($<2,2$ mmol/L), mens 11 målinger (0,8 %) var hypoglykemiske blant pasienter som ikke ble behandlet med steroider. Chi-kvadrattesten gir en p-

verdi på 0,14. Blant pasienter som ble steroidbehandlet var 138 målinger (10,4 %) mer uttalt hyperglykemiske (>10 mmol/L), mens blant pasienter som ikke ble steroidbehandlet var 83 målinger (6,1 %) mer uttalt hyperglykemiske. Chi-kvadrattesten gir her en p-verdi på $< 0,0004$.

Blant de pasientene som i løpet av oppholdet på barneintensivheten døde er middelverdien 8,0 mmol/L og medianen 6,7 mmol/L for alle blodglukosemålingene. Blant de pasientene som ikke døde er middelverdien 6,4 mmol/L og medianen 6,0 mmol/L. Mann-Whitney U-test gir en p-verdi på $< 0,00004$. I alle tidsrom er middelverdien høyere i gruppen av pasienter som døde, det samme gjelder medianen. Mann-Whitney U-test gir p-verdi $< 0,05$ for de fire første tidsrommene, samt for tidsrommet 60-84 t. Tabell 7 inneholder komplett deskriptiv statistikk over alle blodglukosemålingene til pasientene som døde, komplett deskriptiv statistikk over alle blodglukosemålingene til pasientene som ikke døde og p-verdiene for alle tidsrommene. I gruppen av pasienter som døde var 2 målinger (0,4 %) hypoglykemiske ($<2,2$ mmol/L), mens i gruppen av pasienter som ikke døde var 14 målinger (0,6 %) hypoglykemiske. Chi-kvadrattesten gir en p-verdi på 0,64. Antallet mer uttalt hyperglykemiske målinger (>10 mmol/L) var 103 (22,8 %) i gruppen av pasienter som døde, mens det var 118 (5,3 %) i gruppen av pasienter som ikke døde. Chi-kvadrattesten gir en p-verdi på $< 0,0004$.

Regresjonsanalyse av median blodglukoseverdi (X) og gjennomsnittlig energiinntak / t / kg (Y) i tidsrommet 36-60 t gav en R^2 -verdi på 0,3 %.

| | |
|----------------------------|-------------|
| Inkluderte pasienter | 102 |
| Ekskluderte pasienter | 1 |
| Pasienter etter eksklusjon | 101 |
| Gutter | 48 (47,5 %) |
| Jenter | 53 (52,5 %) |
| Insulinbehandling | 12 (11,9 %) |
| Steroidbehandling* | 40 (39,6 %) |
| Døde | 11 (10,9 %) |

Tabell 1

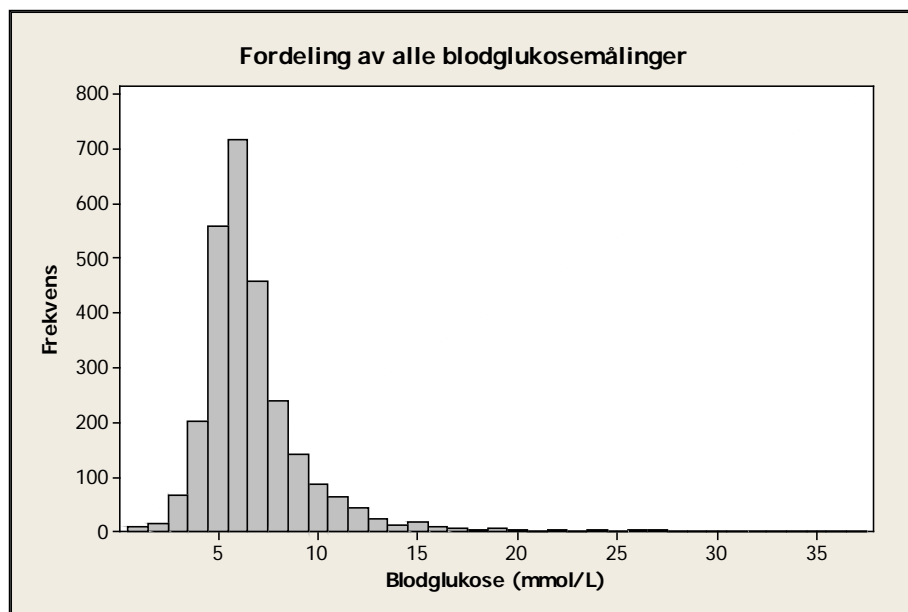
* Inkluderer ikke pasienter som kun fikk Fortecortin®.

| | |
|-------------|---------------|
| Målinger | 2686 |
| Målersultat | |
| <1,7 mmol/L | 11 (0,4 %) |
| <2,2 mmol/L | 16 (0,6 %) |
| >5,6 mmol/L | 1679 (62,5 %) |
| >8 mmol/L | 504 (18,8 %) |
| >10 mmol/L | 216 (8,0 %) |

Tabell 2

| | |
|-------------------------------|-------------|
| Pasienter med minst én måling | |
| < 1,7 mmol/L | 4 (4,0 %) |
| < 2,2 mmol/L | 9 (8,9 %) |
| >5,6 mmol/L | 95 (94,1 %) |
| >8 mmol/L | 69 (68,3 %) |
| >10 mmol/L | 39 (38,6 %) |

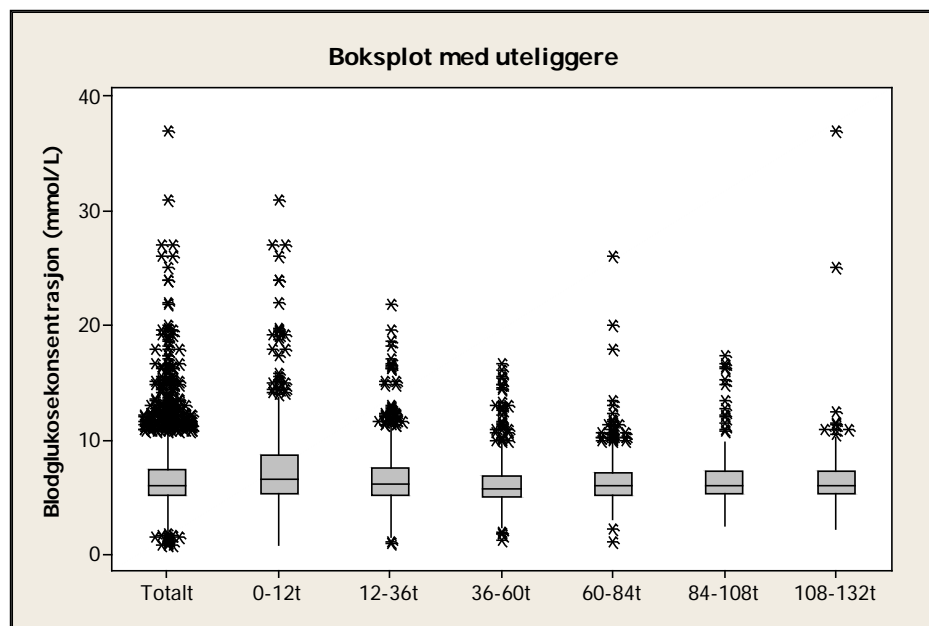
Tabell 3



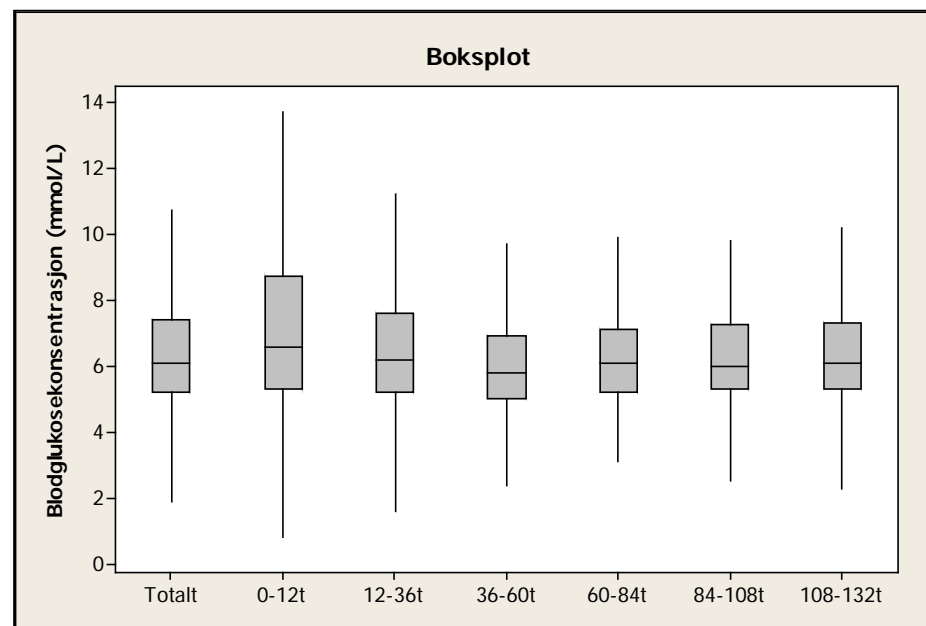
Figur 1

| | Antall målinger | Middelverdi | Standardavvik | Minimum | Q1 | Median | Q3 | Maksimum |
|---------------|-----------------|-------------|---------------|---------|-----|--------|------|----------|
| Totalt | 2686 | 6,69 | 2,73 | 0,8 | 5,2 | 6,1 | 7,4 | 37 |
| 12 t | 506 | 7,53 | 3,84 | 0,8 | 5,3 | 6,55 | 8,7 | 31 |
| 12 - 36 t | 726 | 6,68 | 2,48 | 1 | 5,2 | 6,2 | 7,6 | 21,8 |
| 36 - 60 t | 518 | 6,21 | 2,11 | 1,3 | 5 | 5,8 | 6,9 | 16,7 |
| 60 - 84 t | 425 | 6,45 | 2,22 | 1,1 | 5,2 | 6,1 | 7,1 | 26 |
| 84 t - 108 t | 292 | 6,48 | 2,14 | 2,5 | 5,3 | 6 | 7,28 | 17,3 |
| 108 t - 132 t | 231 | 6,58 | 2,86 | 2,3 | 5,3 | 6,1 | 7,3 | 37 |

Tabell 4



Figur 2



Figur 3

| | Pasienter som ble behandlet med insulin | | | | | | | | Pasienter som ikke ble behandlet med insulin | | | | | | | | P-verdier |
|---------------|---|-------------|---------------|---------|------|--------|-----|----------|--|-------------|---------------|---------|-----|--------|-----|----------|-----------|
| | Antall målinger | Middelverdi | Standardavvik | Minimum | Q1 | Median | Q3 | Maksimum | Antall målinger | Middelverdi | Standardavvik | Minimum | Q1 | Median | Q3 | Maksimum | |
| Totalt | 646 | 7,63 | 3,51 | 1,4 | 5,5 | 6,6 | 8,9 | 31 | 2040 | 6,39 | 2,36 | 0,8 | 5,1 | 6 | 7,1 | 37 | 0,0000 |
| 12 t | 109 | 9,73 | 5,28 | 1,4 | 6,35 | 8,3 | 12 | 31 | 397 | 6,92 | 3,08 | 0,8 | 5,1 | 6,2 | 7,9 | 27 | 0,0000 |
| 12 - 36 t | 151 | 8,02 | 2,76 | 2,8 | 5,9 | 7,7 | 9,5 | 16,7 | 575 | 6,33 | 2,28 | 1 | 5 | 6 | 7,1 | 21,8 | 0,0000 |
| 36 - 60 t | 122 | 7,13 | 2,964 | 1,8 | 5,1 | 6,45 | 8,2 | 16,7 | 396 | 5,93 | 1,68 | 1,3 | 5 | 5,7 | 6,6 | 14,8 | 0,0001 |
| 60 - 84 t | 124 | 7,07 | 2,682 | 3,1 | 5,43 | 6,3 | 8,3 | 20 | 301 | 6,19 | 1,95 | 1,1 | 5,2 | 6 | 7 | 26 | 0,0057 |
| 84 t - 108 t | 82 | 6,81 | 3,31 | 2,5 | 4,88 | 5,85 | 7,6 | 17,3 | 210 | 6,35 | 1,44 | 3,6 | 5,4 | 6 | 7,1 | 12,7 | 0,4181 |
| 108 t - 132 t | 58 | 6,04 | 1,76 | 2,7 | 4,98 | 5,6 | 6,8 | 12,5 | 173 | 6,76 | 3,16 | 2,3 | 5,4 | 6,3 | 7,4 | 37 | 0,0106 |

Tabell 5

| | Pasienter som ble behandlet med steroider* | | | | | | | | Pasienter som ikke ble behandlet med steroider | | | | | | | | P-verdier |
|---------------|--|-------------|---------------|---------|-----|--------|-----|----------|--|-------------|---------------|---------|-----|--------|----|----------|-----------|
| | Antall målinger | Middelverdi | Standardavvik | Minimum | Q1 | Median | Q3 | Maksimum | Antall målinger | Middelverdi | Standardavvik | Minimum | Q1 | Median | Q3 | Maksimum | |
| Totalt | 1333 | 7,2 | 2,99 | 1,4 | 5,6 | 6,6 | 8,1 | 37 | 1353 | 6,15 | 2 | 0,8 | 4,9 | 5,7 | 7 | 27 | 0,0000 |
| 12 t | 259 | 7,9 | 3,98 | 1,4 | 5,5 | 7 | 8,9 | 31 | 247 | 7,11 | 4 | 0,8 | 4,9 | 6,1 | 8 | 27 | 0,0004 |
| 12 - 36 t | 363 | 7,5 | 2,74 | 1,7 | 5,8 | 6,8 | 8,5 | 22 | 363 | 5,89 | 2 | 1 | 4,7 | 5,5 | 7 | 13 | 0,0000 |
| 36 - 60 t | 235 | 6,7 | 2,28 | 1,8 | 5,5 | 6,3 | 7,3 | 17 | 283 | 5,79 | 2 | 1,3 | 4,7 | 5,5 | 6 | 15 | 0,0000 |
| 60 - 84 t | 208 | 7,1 | 2,58 | 2,3 | 5,7 | 6,6 | 7,7 | 26 | 217 | 5,85 | 2 | 1,1 | 4,9 | 5,7 | 6 | 11 | 0,0000 |
| 84 t - 108 t | 147 | 6,8 | 2,54 | 3,2 | 5,4 | 6,1 | 7,7 | 17 | 145 | 6,14 | 2 | 2,5 | 5,2 | 5,9 | 7 | 13 | 0,0720 |
| 108 t - 132 t | 121 | 6,8 | 3,29 | 2,7 | 5,3 | 6,1 | 7,8 | 37 | 110 | 6,3 | 2 | 2,3 | 5,3 | 6,15 | 7 | 25 | 0,0875 |

Tabell 6

*Inkluderer ikke pasienter som kun fikk Fortecortin®.

| | Pasienter som døde | | | | | | | | Pasienter som ikke døde | | | | | | | | P-verdier |
|---------------|--------------------|-------------|---------------|---------|------|--------|-------|----------|-------------------------|-------------|---------------|---------|------|--------|------|----------|-----------|
| | Antall målinger | Middelverdi | Standardavvik | Minimum | Q1 | Median | Q3 | Maksimum | Antall målinger | Middelverdi | Standardavvik | Minimum | Q1 | Median | Q3 | Maksimum | |
| Totalt | 452 | 8,01 | 4,1 | 1,7 | 5,4 | 6,7 | 9,7 | 31 | 2234 | 6,42 | 2,27 | 0,8 | 5,2 | 6 | 7,2 | 37 | 0,0000 |
| 12 t | 81 | 10,13 | 6,12 | 7,7 | 5,95 | 7,4 | 12,75 | 31 | 425 | 7,03 | 3 | 0,8 | 5,2 | 6,4 | 8,15 | 27 | 0,0000 |
| 12 - 36 t | 128 | 8,45 | 3,67 | 1,7 | 5,9 | 7,45 | 10,5 | 21,8 | 598 | 6,31 | 1,95 | 1 | 5,08 | 6,1 | 7,2 | 17,1 | 0,0000 |
| 36 - 60 t | 84 | 6,68 | 2,45 | 3,1 | 5,1 | 6,2 | 7,2 | 15,4 | 434 | 6,12 | 2,03 | 1,3 | 5 | 5,8 | 6,8 | 16,7 | 0,0916 |
| 60 - 84 t | 76 | 7,41 | 3,38 | 3,1 | 5,23 | 6,35 | 9,68 | 26 | 349 | 6,24 | 1,82 | 1,1 | 5,2 | 6,1 | 7 | 20 | 0,0261 |
| 84 t - 108 t | 54 | 7,38 | 3,84 | 2,5 | 5,08 | 6,45 | 8,18 | 17,3 | 238 | 6,27 | 1,45 | 3,6 | 5,3 | 6 | 7 | 12,7 | 0,2626 |
| 108 t - 132 t | 29 | 6,8 | 2 | 3,9 | 5,55 | 6,5 | 7,6 | 12,5 | 202 | 6,55 | 2,99 | 2,3 | 5,3 | 6,1 | 7,2 | 37 | 0,3355 |

Tabell 7

5.3. Diskusjon

Et klart flertall (62,5 %) av alle målingene er hyperglykemiske dersom hyperglykemi defineres som blodglukoseverdi $> 5,6$ mmol/L, dersom hyperglykemi defineres som blodglukoseverdi > 8 mmol/L er 18,8 % av målingene hyperglykemiske. Nesten alle (94,1 %) pasienter hadde én eller flere målinger over 5,6 mmol/L, mens 68,3 % av pasientene hadde én eller flere målinger > 8 mmol/L. Hyperglykemi er dermed utbredt på Oslo universitetssykehus, Rikshospitalets barneintensivenhet. Dette harmoniserer godt med en rekke tidligere prevalensstudier utført på både voksne og barn. Hypoglykemi er derimot betydelig mindre forekommende. Kun 16 målinger er hypoglykemiske (0,6 %), men antallet pasienter med minst én hypoglykemisk måling var hele 9 (8,9 %). Dette er en betydelig større andel enn i kontrollgruppen i Vlasselaers og medarbeiders studium (17). Andelen her var 1 %.

Boksplottene i Figur 6 og 7 viser at median blodglukose er høyest i perioden 0 – 12 t, for så å synke mot bunnpunktet i tidsrommet 36 – 60 t. Medianen stiger så igjen for å ligge stabilt i de tre siste tidsperiodene. Boksplottet i figur 6 har mange uteliggere. Det viser at en betydelig del av blodglukosemålingene ligger lang fra resten av dataene.

Blodglukoseverdiene var signifikant høyere i gruppen av insulinbehandlede pasienter enn i gruppen av ikke-insulinbehandlede pasienter ($p < 0,00004$). Med tanke på at insulin senker blodglukosenivået ville kanskje dette ikke være å forvente. Det er grunn til å tro at den insulinbehandlede populasjonen fikk insulin på grunn av høye blodglukoseverdier, og at det ikke ble gitt nok til å senke verdiene ytterligere. En grunn til dette kan være frykt for hypoglykemi. Det var ingen signifikant forskjell på andelen hypoglykemiske målinger ($< 2,2$ mmol/L) i de to gruppene. Andelen mer uttalte hyperglykemiske målinger (> 10 mmol/L) var derimot signifikant høyere i gruppen av insulinbehandlede ($P < 0,0004$).

I gruppen av steroidbehandlede pasienter var blodglukoseverdiene signifikant høyere enn i gruppen av ikke-steroidbehandlede ($P < 0,00004$). Dette passer godt med glukokortikoidenes evne til å øke blodglukosenivået. Andelen hypoglykemiske målinger var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene. Andelen mer uttalte hyperglykemiske målinger var signifikant høyere i den steroidbehandlede gruppen ($P < 0,0004$).

Blodglukoseverdiene var signifikant høyere i gruppen av pasienter som døde under oppholder på barneintensivenheten enn i gruppen av pasienter som ikke døde ($P < 0,00004$). Andelen hypoglykemiske målinger var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene. Andelen mer uttalte hypoglykemiske målinger var signifikant høyere i gruppen av pasienter som døde enn i gruppen av pasienter som ikke døde ($P < 0,0004$). Dette blir et for snevert grunnlag å si noe generelt om blodglukose og dødelighet på.

Det er verdt å merke seg at p-verdiene i alle sammenligningene er høyere i de siste tidsperiodene enn i de første. Det virker som forskjellen på blodglukoseverdiene i de to gruppene blir mindre senere i oppholdet.

Regresjonsanalysen av median blodglukoseverdi (X) og gjennomsnittlig energiinntak / t / kg (Y) viser at det ikke er noen klar sammenheng ($R^2 = 0,3$ %).

Det er noen feilkilder som kan forekomme i en slik studie. Feilaktige registreringer i pasientens kurve kan ha forflyttet seg inn i studiens datalister. Feil ved avskrift av data kan ha skjedd. Det kan også ha forekommet feil i datasorteringer, men kontrollregninger utført underveis vitner om at dette har gått riktig for seg. Regnefeil er lite sannsynlig siden bergningene er gjort i dataprogrammer.

På Rikshospitalets barneintensivenhet var det få som ble behandlet med Insulin (11,9 %). I Vlasselaers og medarbeideres studium (16) fikk 43 % av pasientene i kontrollgruppen (konvensjonell insulinterapi) insulin. Selv om det ikke er tilstrekkelig vitenskapelig evidens for å innføre streng blodglukosekontroll hos barn (der målet er normal fastende glukose), er det flere studier som peker på hyperglykemi hos intensivpasienter som uheldig. Det har derfor muligens noe for seg å innføre en

strengere blodglukosekontroll enn det man har på barneintensivenheten i dag, men det trengs flere prospektive studier for å avklare dette.

6. Litteratur

- (1) Cely CM, Arora P, Quartin AA: Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest* 2004; 126: 879-87.
- (2) McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
- (3) Saberi F, Heyland D, Lam M, et al.: Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 227-35.
- (4) Chinsky K: The evolving paradigm of hyperglycemia and critical illness. *Chest* 2004; 126: 674-6.
- (5) Robinson LE, van Soeren MH: Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues* 2004; 15: 45-62.
- (6) Krinsley JS: Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471-8.
- (7) Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, et al.: Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005; 59: 80-3.
- (8) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
- (9) Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
- (10) Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al.: Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critical ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3190-7.
- (11) Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933-44.
- (12) Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al.: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738-48.
- (13) Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al.: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
- (14) Yung M, Wilkins B, Norton L, et al.: Glucose control, organ failure, and mortality in paediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 147-52.
- (15) Faustino E, Apkon M: Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005; 146: 30-4.
- (16) D Vlasselaers, I Milants and L Desmet et al.: Intensive insulin therapy for patients in pediatric intensive care: a prospective randomized controlled study. *Lancet* 2009; 373: 547-56.
- (17) Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al: Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 1873-84.
- (18) Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, et al.: Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2007; 151: 611-7.
- (19) Suh SW, Gum ET, Hamby AM et al.: Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 2007; 117: 910-8.

(20) Levy MM, Rhodes A: The ongoing enigma of tight glucose control. *Lancet* 2009; 373: 520-1.